

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 2004-520398

(43)Date of publication of application: 08.07.2004

(21)Application number: 2002-563926

(22)Date of application: 14.01.2002

(54)Title: CHEMOTHERAPEUTIC MICROEMULSION COMPOSITIONS OF
PACLITAXEL WITH IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY

(57)Abstract

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration comprising paclitaxel, a solvent, a surfactant, a substituted cellulosic polymer, and optionally but preferably a P-glycoprotein inhibitor. The composition may further comprise a diglyceride or mixture of diglyceride and monoglyceride. The composition generates a supersaturated paclitaxel microemulsion upon contact with water resulting in improved oral bioavailability of paclitaxel.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-520398

(P2004-520398A)

(43) 公表日 平成16年7月8日 (2004.7.8)

(51) Int. Cl. ⁷	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/337	A 6 1 K 31/337	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/138	A 6 1 K 31/138	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/277	A 6 1 K 31/277	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/49	A 6 1 K 31/49	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 54 頁) 最終頁に続く		
<hr/>		
(21) 出願番号 特願2002-563926 (P2002-563926)	(71) 出願人 397006612	
(86) (22) 出願日 平成14年1月14日 (2002. 1. 14)	ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー	
(85) 翻訳文提出日 平成15年7月18日 (2003. 7. 18)	PHARMACIA & UPJOHN COMPANY	
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/000497	アメリカ合衆国49001 ミシガン州カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番	
(87) 国際公開番号 W02002/064132		
(87) 国際公開日 平成14年8月22日 (2002. 8. 22)	(74) 代理人 100089705	
(31) 優先権主張番号 60/262, 555	弁理士 社本 一夫	
(32) 優先日 平成13年1月18日 (2001. 1. 18)	100076691	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	弁理士 堀井 忠武	
	100075270	
	弁理士 小林 泰	
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口生物学的利用能が改善されたバクリタキセルの化学療法マイクロエマルジョン組成物

(57) 【要約】

バクリタキセル、溶媒、界面活性剤、置換されたセルロースポリマー、および場合によるが好ましくはP-糖蛋白質阻害剤を含む、経口投与に適切な医薬組成物。組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでもよい。組成物は水と接触すると過飽和バクリタキセルマイクロエマルジョンを生じ、バクリタキセルの経口生物学的利用能を改善する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のものを含むバクリタキセルを投与するための組成物：

- a) バクリタキセルまたはその類似体；
- b) 薬剤的に受容できる界面活性剤；
- c) 薬剤的に受容できる溶媒；および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

【請求項 2】

自己乳化している請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

経口投与のための請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

前記界面活性剤がポリオキシリ 40 硬化ヒマシ油、ポリオキシリ 35 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、VE-TPGS1000、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、SolutoHS-15、Tagot TO、PEG16-オレエート、ポリオキシエチレンステレート、および飽和ポリグリコール化 (polyglycolized) グリセリドからなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 5】

前記界面活性剤がポリオキシリ 40 硬化ヒマシ油、ポリオキシリ 35 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、および VE-TPGS1000 からなる群から選択される、請求項 4 の組成物。

【請求項 6】

前記界面活性剤がポリオキシリ 40 硬化ヒマシ油またはポリオキシリ 35 硬化ヒマシ油である、請求項 5 の組成物。

【請求項 7】

バクリタキセル対界面活性剤の重量比 (バクリタキセル：界面活性剤) が約 1：3 から約 1：20 までである、請求項 2 の組成物。

【請求項 8】

バクリタキセル対界面活性剤の重量比 (バクリタキセル：界面活性剤) が約 1：5 から約 1：10 までである、請求項 7 の組成物。

【請求項 9】

前記溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、グリセロール、トリアセチン、グリコブロール、プロピレンカーボネート、ジメチルアセタミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリドン、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 10】

前記溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 9 の組成物。

【請求項 11】

前記溶媒がエタノールおよびポリエチレングリコール 400 からなるポリエチレングリコールの混合物である、請求項 10 の組成物。

【請求項 12】

前記の置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、マルトデキストリン、およびポビドンからなる群から選択される、請求項 2 の組成物。

【請求項 13】

前記の置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびメチルセルロースからなる

10

20

30

40

50

群から選択される、請求項 12 の組成物。

【請求項 14】

前記の置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 13 の組成物。

【請求項 15】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびバクリタキセルが約 50 : 1 から約 0.1 : 1 までの重量比で存在する、請求項 2 の組成物。

【請求項 16】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびバクリタキセルが約 10 : 1 から約 0.1 : 1 までの重量比で存在する、請求項 15 の組成物。

10

【請求項 17】

前記の置換されたセルロースポリマーおよびバクリタキセルが約 5 : 1 から約 0.5 : 1 までの重量比で存在する、請求項 16 の組成物。

【請求項 18】

前記の置換されたセルロースポリマーが実質的に水溶性である、請求項 2 の組成物。

【請求項 19】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約 15 % から約 35 % までのメトキシル置換、および約 3 % から約 15 % までのヒドロキシプロピル置換を有する、請求項 14 の組成物。

【請求項 20】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約 19 % から約 24 % までのメトキシル置換、および約 7 % から約 12 % までのヒドロキシプロピル置換を有する、請求項 19 の組成物。

20

【請求項 21】

水溶性カプセル中に含まれる、請求項 3 の組成物。

【請求項 22】

置換されたセルロースポリマーがカプセル壁に存在する、請求項 21 の組成物。

【請求項 23】

置換されたセルロースポリマーがカプセル壁の重量の約 5 % から 100 % までを構成する、請求項 22 の組成物。

【請求項 24】

置換されたセルロースポリマーがカプセル壁の重量の約 5 % から 100 % までを構成する、請求項 23 の組成物。

30

【請求項 25】

さらにグリセリドを含む請求項 2 の組成物。

【請求項 26】

グリセリドが、0 ~ 3 の二重結合があり、8 ~ 22 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 25 の組成物。

【請求項 27】

グリセリドが、1 ~ 2 の二重結合があり、16 ~ 18 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 26 の組成物。

【請求項 28】

グリセリドがジオレイン、ジリノール酸、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 25 の組成物。

40

【請求項 29】

さらにモノグリセリドを含む請求項 25 の組成物。

【請求項 30】

モノグリセリドが、0 ~ 3 の二重結合を持ち、8 ~ 22 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 29 の組成物。

【請求項 31】

モノグリセリドが、1 ~ 2 の二重結合があり、16 ~ 18 の炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含む、請求項 29 の組成物。

50

【請求項 32】

モノグリセリドが、モノオレイン、モノリノール酸、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 29 の組成物。

【請求項 33】

ジグリセリド対モノグリセリドの重量比（ジグリセリド：モノグリセリド）が約 9：1 ～ 約 6：4 である、請求項 29 の組成物。

【請求項 34】

バクリタキセルが約 100 mg / g m までの量において存在する、請求項 2 の組成物。

【請求項 35】

バクリタキセルが約 10 ～ 約 80 mg / g m までの量において存在する、請求項 34 の組成物。 10

【請求項 36】

バクリタキセルが約 30 ～ 約 70 mg / g m までの量において存在する、請求項 35 の組成物。

【請求項 37】

バクリタキセルが約 40 ～ 約 65 mg / g m までの量において存在する、請求項 36 の組成物。

【請求項 38】

前記界面活性剤が約 100 ～ 約 700 mg / g m までの量において存在する、請求項 1 の組成物。 20

【請求項 39】

前記溶媒が約 100 ～ 約 700 mg / g m までの量において存在する、請求項 2 の組成物。

【請求項 40】

さらに P - 糖蛋白質阻害剤を含む、請求項 3 の組成物。

【請求項 41】

P - 糖蛋白質阻害剤がアルギネート、キサンタン、グラノゴム、CRK - 1605、シクロスポリン A、ペラバミル、タモキシフェン、キニジン、バルスポダー、SDZPSC833、GF120918 (GG918, GW0918)、ゲトコマゾール、ブソラレンス、スクロスター - 15、R101933、OC144-093、エリスロマイシン、アジスロマイシン、RS - 33295 - 198、MS - 209、XR9576、およびフェノチアジンからなる群から選択される、請求項 40 の組成物。 30

【請求項 42】

前記 P - 糖蛋白質阻害剤がシクロスポリン A である、請求項 41 の組成物。

【請求項 43】

組成物中の前記シクロスポリン A が約 0.1 ～ 約 20 mg / kg 患者体重までの量である、請求項 42 の組成物。

【請求項 44】

界面活性剤がポリオキシリル 40 硬化ヒマシ油、ポリオキシリル 35 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキサマー、ビタミン E - TPGS1000、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、SolutoHS-15、Tagot TO、Peglico16 - オレエート、ポリオキシエチレンステレート、および飽和されたポリグリコール化グリセリドからなる群から選択され、そして置換されたセルロースポリマー（ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、マルトデキストリン、およびポリブドウからなる群から選択される、請求項 1 の組成物。 40

【請求項 45】

界面活性剤がポリオキシリル 40 硬化ヒマシ油およびポリオキシリル 35 硬化ヒマシ油からなる群から選択され、溶媒がポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択され、そして置換されたセルロースポリマー 50

がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびメチルセルロースからなる群から選択される、請求項44の組成物。

【請求項46】

界面活性剤がポリオキシリル35硬化ヒマシ油であり、溶媒がポリエチレングリコールとエタノールの混合物であり、そして置換されたセルロースポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項45の組成物。

【請求項47】

さらにジグリセリドを含む、請求項45の組成物。

【請求項48】

ジグリセリドがグリセリルジオレートである、請求項47の組成物。

【請求項49】

癌に罹り、そして治療を必要とする患者に以下のものを含む組成物を投与することを含む、前記患者を治療するための方法：

- a) バクリタキセルの化学療法的に効果的な量、
- b) 薬剤的に受容できる界面活性剤、
- c) 薬剤的に受容できる溶媒、および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

【請求項50】

組成物中の前記バクリタキセルの量が約10～約80mg/gまでである、請求項49の方法。

【請求項51】

組成物中の前記バクリタキセルの量が約30～約70mg/gまでである、請求項50の方法。

【請求項52】

組成物中の前記バクリタキセルの量が約40～約65mg/gまでである、請求項51の方法。

【請求項53】

前記組成物がさらにジグリセリドを含む、請求項49の方法。

【請求項54】

前記組成物がさらにモノグリセリドを含む、請求項53の方法。

【請求項55】

組成物中のジグリセリド対モノグリセリドの重量比が約9：1～約6：4までである、請求項54の方法。

【請求項56】

組成物が経口投与される、請求項53の方法。

【請求項57】

組成物がさらにP-糖蛋白質阻害剤を含む、請求項56の方法。

【請求項58】

前記P-糖蛋白質阻害剤がシクロスポリンA、ベラパミル、タモキシフェン、キニジン、フェノチアジンおよびそれらの混合物または関連するP-糖蛋白質阻害剤からなる群から選択される、請求項58の方法。

【請求項59】

組成物中の前記P-糖蛋白質阻害剤が約0.1～約20mg/kg患者体重までの量である、請求項57の方法。

【請求項60】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約1～約100,000cpsまでの粘性範囲を有する、請求項14の組成物。

【請求項61】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約1～約4,000cpsまでの粘性範囲を有す

10

20

30

40

50

る、請求項 60 の組成物。

【請求項 62】

ヒドロキシポリビメチルセルロースが 2208 または 2910 型である、請求項 14 の組成物。

【請求項 63】

置換されたセルロースポリマーが充填用液体組成物である、請求項 21 の組成物。

【請求項 64】

水で希釈すると過飽和状態を生じる、請求項 1 の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は一般に経口投与のための化学療法剤の製剤、そしてより具体的にはバクリタキセルおよびその類似体の製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

バクリタキセルは各種癌の治療のために認可された臨床的に有効な化学療法剤である。しかし、バクリタキセルは塩形成のための適切な化学官能基を欠如することから非常に水溶性が低く ($\sim 10 \mu\text{g/ml}$)、それを pH 調節により高めることができないため、バクリタキセルの製剤は難しいことが証明されている。結果として、当技術分野で公知の製剤の大部分は、静脈内投与 (IV) のための共溶媒、界面活性剤および添加剤 (たとえば、シクロデキストリン) の使用に基づいてきた。さらに、バクリタキセルの経口生物学的利用能も非常に低いことが報告されているため、バクリタキセルの経口製剤は市販されていない。

20

【0003】

市販の静脈内投与 (IV) 用のバクリタキセル製剤の一つは、Bristol-Myers / Squibb によりタキソール (Taxol) (登録商標) の商品名で市販されている。タキソール (登録商標) はバクリタキセル 6 mg/ml 、界面活性剤 (Cremophor EL、ポリエトキシ化ヒマシ油) 527 mg/ml 、および無水エタノール $49.7\% (v/v)$ を含む。この製剤は 5% ブドウ糖または $0.9\% \text{ NaCl}$ 溶液による $5 \sim 20$ 倍の希釈を必要とし、その後静脈内注入により患者に送達される。タキソール製剤中の低い薬物含量のため、必要とされる治療量 (約 $135 \sim 170 \text{ mg/m}^2$) を提供するために患者に大容量の製剤が投与される。バクリタキセルの必要量を送達するために必要なタキソール製剤中の Cremophor EL の量はかなり高く ($88 \text{ mg Cremophor EL/mg}$ バクリタキセル)、そしてその添加剤がバクリタキセルが含まれなくても動物およびヒトに致命的なアナフィラキシー様反応を引き起こしてきたことは留意に値する。さらに、バクリタキセルの Cremophor / エタノール製剤は注入液で希釈すると沈殿し、そして長時間保存した場合、いくつかの組成物では繊維性の沈殿物が形成されることも認められている。高濃度の Cremophor を含むバクリタキセル組成物の不都合な点に関するさらなる情報は Agharkar et al. の米国特許第 5,504,102 号に見出すことができる。

30

40

【0004】

バクリタキセル / cremophor 製剤の重篤な副作用を緩和するために、患者はしばしば前投薬および / または 24 時間までのバクリタキセルの持続的な注入期間が必要になる。しかし、これらの処置は著しく不便である。たとえば、長い注入期間は患者に不便であり、そして $6 \sim 24$ 時間の注入期間全体にわたり患者をモニターする必要性、および病院または治療外来に患者が長時間滞在するため、費用がかかる。同様に、前投薬は患者の不快感を増し、費用および治療期間を増大させる。さらに、そのような処置は通常副作用を完全に除去しないであろう。

【0005】

Canetta et al. の米国特許第 5,641,803 号は 6 時間以内の注入に

50

より約 135 mg/m^2 のバクリタキセルを投与方法を開示する。この方法は、致命的なアナフィラキシー様反応を予防するのに十分なステロイド、抗ヒスタミン剤、および H_2 - 受容体拮抗薬で患者を前処置することを必要とする。

【0006】

米国特許第6,136,846号および6,319,943号は、バクリタキセル、溶媒、および薬理的に受容できる、ミセルを形成する水混和性の可溶性剤を含むバクリタキセルの経口製剤を開示し、可溶性剤は一般式： R1COOR2 、 R1CONR 、および R1COR2 を有する可溶性剤からなる群から選択され、ここで R1 は疎水性 $\text{C3} \sim \text{C50}$ アルカン、アルケンまたはアルキンであり、そして R2 は親水性部分であり、ここで可溶性剤は pKa が約6未満にならないように選択される。米国特許第6,136,846号および第6,319,943号に開示された組成物中のバクリタキセルの濃度は $5 \sim 20 \text{ mg/g}$ である。

【0007】

Rahman et al. の米国特許第5,648,090号は、効果の高い癌治療法を行うために使用し、そして好都合には温熱療法と共に使用することができリボソームに包まれたバクリタキセルまたはその抗腫瘍性誘導体を開示する。リボソームはバクリタキセルおよびその誘導体の安定性および溶解性を増大させる。

【0008】

Rahman et al. の米国特許第5,424,073号は、リボソーム形成材料、カルジオリビン、バクリタキセルおよび薬剤的に受容できるキャリアを含む、リボソームに包まれたバクリタキセルまたはその抗腫瘍性誘導体を開示する。リボソーム形成材料はホスファチジルコリン、コレステロールなどであり、それによって形成されたリボソームは正、負または中性の荷電を持つことができる。リボソームはバクリタキセルおよびその誘導体の安定性および溶解性を増大させる。

【0009】

Reszka et al. の米国特許第6,090,955号は高い安定性およびそれによる高い治療効果を有する、高濃度バクリタキセルからなるリボソームに包まれたバクリタキセル組成物を開示する。本発明は、各種腫瘍型の治療におけるバクリタキセルカプセル化の具体的な形状の開発および、場合により他の物質と組み合わせたこれらの使用に関する。リボソームは脂質、両親媒性物質、ポリマーおよびキャリア液からなる。リボソームに被包されたバクリタキセルは、高圧均質化またはエーロゾル化により製造されることが特徴である。

【0010】

Straubinger et al. の米国特許第5,414,869号は、少なくとも1タキサン、ならびに1以上の負に荷電したリン脂質および1以上の双性イオン（すなわち中性）リン脂質の混合物からなる、癌患者の治療における使用のための医薬組成物を開示する。この混合物はリボソームであると考えられるものの中にタキサンを捕捉する。混合物は1:9~7:3までの比で負荷電リン脂質および双性イオンリン脂質を含む。バクリタキセルは1.5~8.0モルパーセントタキサン中に存在する。組成物は実質的にタキサン結晶を含まない、0.025~10ミクロンまでの大きさを有する粒子の形状である。負荷電リン脂質の一つはジホスファチジルコリン、すなわちカルジオリビンである。

【0011】

Boni et al. の米国特許第5,683,715号はリボソームタキサン製剤を開示し、ここでリボソーム脂質はホスファチジルコリンであり；これらの製剤は癌に罹った動物を治療するために有用である。

【0012】

Bissery の米国特許第5,728,687号は、腫瘍性疾患の処置のための少なくとも1つの他の治療的に有用な物質と組み合わせたバクリタキセルまたはタキソテールもしくはそれらの類似体を含む、治療の相乗作用を有する医薬組成物を開示する。他の治療

10

20

30

40

50

用物質はアルキル化剤、エピドフィロプトキシン、代謝拮抗物質またはピンカアルカロイドからなる群から選択される。

【0013】

Desai et al. の米国特許第 6,096,331 号は、タキサンの *in vivo* 送達に有用な組成物および方法を開示および主張し、ここでタキサンはヒト血清アルブミンのような高分子生体適合性材料と共に製剤される。組成物は、実質的に *cremophor* を含まず、それによって各種腫瘍を治療することができる。

【0014】

Bissery の米国特許第 5,908,835 号は、アントラサイクリン系抗生物質と組み合わせたバクリタキセル、タキソテルまたはそれらの誘導体を含む抗腫瘍組成物を開示し、組成物は個々の成分から予想される相加作用より強い相乗的な薬理学的活性を有する。

【0015】

Grinstaff の米国特許第 5,665,382 号および 4,498,421 号は断面の大きさが 10 μ 未満のポリマーシェルの中に活性物質が被包された医薬組成物を開示し、主張する。シェルは、蛋白質、脂質、多糖およびポリ核酸のような生体適合性材料からなり、それらのすべてはシェルの形成するために架橋されたスルフヒドリル基を有する。薬剤は抗癌剤を除く、多数の開示された商標未登録の群のいずれか一つである。

【0016】

Desai et al. の米国特許第 5,916,596 号および 5,439,686 号は、蛋白質に被包されたバクリタキセルを含む、ポリマーに被包された薬剤のエマルジョンを含む医薬組成物を開示する。ポリマーは、ジスルフィド結合により架橋された蛋白質、多糖、ポリペプチドまたはポリ核酸である。エマルジョンは多様な有機溶媒のいずれか一つである。

【0017】

したがって、製造が容易であり、高濃度のバクリタキセルを含むが界面活性剤濃度が低く、副作用が少なく、安定性が改善され、そして高い経口生物学的利用能を有する、バクリタキセルの経口組成物に対する明白な必要性が存在する。

【発明の開示】

【0018】

発明の概要

本発明の目的は、高い経口生物学的利用能を有するバクリタキセルおよびその類似体を含む医薬組成物を提供することである。

【0019】

本発明の別の目的は、薬物の過飽和溶液状態を *in vivo* で生み出す、バクリタキセルおよびその類似体を含む医薬組成物を提供することであり、それによりバクリタキセルの経口生物学的利用能はさらに改善される。

【0020】

本発明の別の目的は、都合のよい投与のための高濃度のバクリタキセルを含む医薬組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、自己乳化製剤として適切な物理的および化学的安定性を示す医薬組成物を提供することである。

【0021】

本発明のさらに別の目的は、製剤を投与される患者の副作用をより少なくすることになる、バクリタキセルを含む医薬組成物を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、ポリエトキシ化ヒマシ油の含有が少ないバクリタキセルの製剤を提供することである。

【0022】

本発明のこれらおよび他の目的は、本発明において達成されている。したがって、本発明は以下のものを含む自己乳化液体組成物の形状でバクリタキセルの医薬組成物を提供する

10

20

30

40

50

:

- a) バクリタキセルまたはその類似体
- b) 薬剂的に受容できる溶媒、
- c) 薬剂的に受容できる界面活性剤、および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

【0023】

組成物は、水または胃腸液のような水性媒質に曝されると、自己乳化し、過飽和エマルジョンまたは過飽和マイクロエマルジョンを生じることができる。エマルジョンまたはマイクロエマルジョンはバクリタキセルの速やかで効率的な吸収を可能にし、バクリタキセルの生物学的利用能を促進する。本発明の組成物は、主に経口投与用である。具体的な態様において、組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含む。組成物中のバクリタキセルの量は、約100 mg / gまで含むことができる。組成物中のバクリタキセル高負荷により、患者に投与する組成物の容量を軽減することができる。本発明の好ましい溶媒はポリエチレングリコール（PEG系統）、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物を含む。好ましい界面活性剤はポリオキシシル40硬化ヒマシ油（Cremophor RH40（登録商標））、ポリオキシシル35ヒマシ油（Cremophor EL（登録商標））、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ポロキサマー（Pluronic）、およびビタミンE-TPGS 1000を含み、より好ましい界面活性剤はCremophor EL（登録商標）である。本発明の組成物中のバクリタキセル対Cremophorのような界面活性剤の比は、一般に1:20より少なく、それは組成物中、界面活性剤の20分の1より少ないバクリタキセルが必要であることを意味する。タキソール（登録商標）製剤中の量と比較した、組成物中の減少した界面活性剤の量は、Cremophorにより引き起こされる副作用を有意に、そして望ましいことに軽減するであろう。

発明の詳細な説明

本発明に従った新規医薬組成物は以下のものを含む：

- a) バクリタキセルまたはその類似体
- b) 薬剂的に受容できる溶媒、
- c) 薬剂的に受容できる界面活性剤、および
- d) 置換されたセルロースポリマー。

【0024】

本発明の組成物は、自己乳化液体製剤である。本明細書で使用する“自己乳化液体製剤”という用語は、水、注入液、人工胃腸液、または実際の胃腸液のような十分な水性媒質と混合するとエマルジョンまたはマイクロエマルジョンを生じることができる濃縮液体組成物を表す。本明細書で使用する“人工胃腸液”は、約0.15 M 塩化ナトリウムを含み、約pH2の約0.01 M 塩酸水溶液を表す。本発明の組成物により生じたエマルジョンまたはマイクロエマルジョン小滴の大きさは、一般に500 nm以下、そして好ましくは150 nm以下である。

【0025】

本発明のバクリタキセル組成物は、一般に100 mg / gまで、好ましくは約10 ~ 80 mg / gまで、より好ましくは約30 ~ 70 mg / gまでの、そしてさらにより好ましくは約40 ~ 65 mg / gまでの量のバクリタキセルを含むことができる。

【0026】

本発明に適切な薬剂的に受容できる溶媒は、ポリエチレングリコール（PEG 300、400、600などのPEG系統）、プロピレングリコール、エタノール、グリセロール、トリアセチン、グリコフール、プロピレンカーボネート、ジメチルアセタミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリジノン、またはそれらの混合物を含む。本発明の好ましい溶媒は、ポリエチレングリコール（PEG系統）、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物を含む。組成物中に存在する溶媒の総量は、一般に約100 ~ 約700 mg / gまで、そして好ましくは約250 ~ 約400 mg / gまでである。

【0027】

本発明に適切な薬剤的に受容できる界面活性剤は、ポリオキシシル４０硬化ヒマシ油（商品名 Cremophor RH40（登録商標）として市販）、ポリオキシシル３５ヒマシ油（商品名 Cremophor EL（登録商標）として市販）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ポロキサマー（Pluronic）、ビタミンＥ-TPGS 1000（VE-TPGS 1000）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、Solutol HS-15、Tagat TO、Peglicol 6-オレエート、ポリオキシエチレンステレート、または飽和ポリグリコール化グリセリドを含む非イオン性界面活性剤であり、それらのすべては市販されている。好ましい界面活性剤は、ポリオキシシル４０硬化ヒマシ油（Cremophor RH40（登録商標））、ポリオキシシル３５硬化ヒマシ油（商品名 Cremophor EL（登録商標））、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、ポロキサマー（Pluronic）、およびビタミンＥ-TPGS 1000を含む。組成物中に存在する界面活性剤の総量は、一般に約１００～約７００mg/gまで、そして好ましくは約３００～約５００mg/gまでである。

10

【0028】

本発明の組成物中の、ポリエトキシシル化ヒマシ油のような界面活性剤に対するバクリタキセルの重量比は、重量で好ましくは１：３～１：２０の間、そしてより好ましくは１：５～１：１０の間である。本発明の組成物中のバクリタキセルの量に比較したポリエトキシシル化ヒマシ油の量は、タキソール（登録商標）製剤中のものよりかなり低い。

20

【0029】

本明細書で使用する“置換されたセルロースポリマー”という用語は、少なくともメトキシシルおよび/またはヒドロキシプロピル基により置換された、置換されたヒドロキシシル基の部分を含むセルロースポリマーを表す。本発明者らは、人工胃腸液（SGF）のような水性媒質に組成物が曝された場合、そのようなセルロースポリマーが実質的にバクリタキセルまたはその類似体の沈殿および/または結晶化を阻害できることを見出している。置換されたセルロースポリマーは上記のように機能し、そして本明細書で“ときどき”結晶化阻害剤”として表す。したがって、本発明の組成物は少なくとも１つの置換されたセルロースポリマーを含む。好ましくは、置換されたセルロースポリマーは実質的に水溶性である。本発明に適切な好ましい置換されたセルロースポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、マルトデキストリン、およびビビドンが挙げられる。より好ましくは、置換されたセルロースポリマーは、HPMC、HPC、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、およびビビドンである。さらに好ましくは、置換されたセルロースポリマーはHPMCである。

30

【0030】

本質的に比較的亲水性である適切なHPMCsは、例えば、Methocel（登録商標）（Dow Chemical Co.）およびMetolose（登録商標）（Shin-Etsu Chemical Co.）という商品名で入手可能である。

【0031】

本発明で有用なHPMCは水中で濃度が約２％（w/w）である場合、好ましくは約１～約１００，０００cpsの粘度を有する。低粘度のHPMCポリマーが好ましい。水中２％の濃度で３～５００cpsまでの粘度を示すHPMCポリマーがもっとも好ましい。

40

【0032】

HPMCポリマーは、セルロース骨格上の利用可能なヒドロキシシル基の、メトキシシル基およびヒドロキシプロピル基による置換の程度が異なる。ヒドロキシプロピル置換が増加することによって、得られたHPMCは本質的に親水性になる。HPMCポリマーは約１５％～約３５％まで、より好ましくは約１９％～約３０％まで、そしてもっとも好ましくは約１９％～約２４％までのメトキシシル置換を有し、そして約３％～約１５％まで、より好ましくは約４％～約１２％まで、そしてもっとも好ましくは約７％～約１２％までのヒド

50

ロキシプロビル置換を有する。

【0033】

もっとも好ましい HPMC の例としては、水中でポリマー濃度が 2 % の場合、約 1 ~ 100,000 cps までの標準粘度を有する HPMC 2208 および 2910 型が挙げられる。とりわけ好ましい HPMC 型は、HPMC 濃度が水中で 2 % (w/w) の場合、約 28 % ~ 30 % までのメトキシル置換および約 7 % ~ 約 12 % までのヒドロキシプロビル置換を示し、そして水中で約 2 ~ 4000 cps までのわずかな粘度を有する 2910 である。

【0034】

セルロースポリマーは本発明の液体製剤中に懸濁もしくは溶解していてもよく、あるいは置換されたセルロースポリマーはカプセル壁の成分として存在してもよく、ここで本発明の液体製剤はカプセル化されている。一態様では、実質的に HPMC または他の置換されたセルロースポリマーは液体中に存在しないが、カプセル壁が HPMC を含む。カプセル壁は好ましくはおもに HPMC からなる。

【0035】

置換されたセルロースポリマーは、水性媒質で組成物を希釈するとき、実質的に薬物の沈殿および/または結晶化を遅らせるか、または阻害するのに十分な量で存在する。本明細書において“実質的に薬物の沈殿および/または結晶化を阻害する”のに十分な量とは、溶液から薬物の沈殿を妨げる、遅らせる (slow)、阻害するまたは遅らせる (delay) ために、および/または溶解した薬物から結晶薬物粒子の形成を妨げる、または阻害する、または遅らせる (retard)、または遅らせる (delay) ために十分な量を意味する。置換されたセルロースポリマー型の具体的な必要量は、使用する具体的なポリマー型および組成物中のバクリタキセル濃度のような因子に依存する。実際の目的のためには、薬物の結晶化および/または沈殿を阻害するために必要な置換されたセルロースポリマーの量は、以下に記載のテスト 1 に従って決定し、それらはまた具体的なポリマー型またはポリマーの混合物が本発明の具体的な組成物中の結晶化阻害剤として有用であるかどうかを決定するために使用することができ。

テスト 1:

A. ポリマー成分を有するカプセル化されない、またはカプセル化された形状の試験組成物を人工胃腸液 (SGF) 中に加え、SGF 100 ml につき約 1 g ~ 約 2 g までの組成物の固定比を有する混合物を形成する。

【0036】

B. 混合物を約 37 °C の定温に維持し、I 型パドル (USP 24) を使用して 4 時間、75 rpm で攪拌する。

C. 少なくとも攪拌 15 分後であるが、攪拌約 4 時間より以前の 1 以上の時点で、混合物の aliquot を採取し、たとえば 0.8 μm Versapor (登録商標) 膜を持つ非滅菌 Acrodisc (登録商標) シリンジフィルターを通して吸引濾過する。

【0037】

D. 濾液は容器に集める。

E. 濾液中の薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用して測定する。

【0038】

F. テストは、ポリマー成分を欠く以外は試験製剤に実質的に類似した比較製剤により同じように繰り返す。試験組成物中のポリマー成分が溶媒液中の成分として存在する場合、比較製剤中ではポリエチレングリコールに交換する。試験製剤中のポリマー成分がカプセル壁の成分として存在する場合、比較製剤中ではゼラチンに交換する。

【0039】

G. 試験製剤由来の濾液中の薬物濃度がポリマーを含まない比較製剤由来の濾液中の濃度より高い場合、試験製剤中に存在するポリマー成分は人工胃腸液中の薬物の沈殿および/または結晶化を実質的に阻害すると見なされる。

【0040】

10

20

30

40

50

HPMCのような結晶化阻害剤は、製剤中に存在する場合、一般に総量の約1%～約20%まで、好ましくは約1%～約15%まで、そしてもっとも好ましくは約1%～約10%まで存在する。一般に、組成物中の薬物濃度が上昇すると、結晶化阻害作用を提供するためにより多くのセルロースポリマーが必要とされることになる。一般に、セルロースポリマーと薬物は約50:1～約0.1:1まで、好ましくは約10:1～約0.1:1まで、そしてより好ましくは約5:1～約0.5:1までの重量比で存在する。

【0041】

本明細書に提供するような結晶化阻害剤としてのHPMCの使用は、好都合に、そして実質的にバクリタキセルの生物学的利用能を改善し、そして大量に経口投与すると望ましくない副作用を引き起こすことが公知の界面活性剤の量を減らすことを可能にする。

10

【0042】

本発明の代表的な組成物は以下のものを含む：

- a) 100 mg / gまでの量のバクリタキセルまたはその類似体；
- b) 約100～約700 mg / gまでの量の薬剤的に受容できる溶媒；
- c) 約100～約700 mg / gまでの量の薬剤的に受容できる界面活性剤；および
- d) 約10～約300 mg / gまでの量の置換されたセルロースポリマー。

【0043】

好ましい態様において、本発明の組成物は以下のものを含む：

- a) 100 mg / gまでの量のバクリタキセルまたはその類似体；
- b) ポリエチレングリコール（PEG系統）、プロピレングリコール、エタノール、またはそれらの混合物からなる群から選択される、薬剤的に受容できる溶媒；
- c) ポリオキシリル40硬化ヒマシ油、ポリオキシリル35硬化ヒマシ油（、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、およびビタミンE-TPGS 1000）からなる群から選択される、薬剤的に受容できる界面活性剤；および
- d) HPMC、HPC、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびポビドンからなる群から選択される、置換されたセルロースポリマー。

20

【0044】

本発明に記載の医薬組成物は、さらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでもよい。本発明に適切なジグリセリドおよびモノグリセリドは、0～3の2重結合があり、8～22炭素を有する炭素鎖の脂肪酸を含むものである。ジグリセリドおよびモノグリセリドのための適切な脂肪酸の例としては、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレエート、リノール酸、リノレン酸、およびドコサヘキサエン酸が挙げられる。本発明に適切なジグリセリドおよびモノグリセリドに含まれる脂肪酸は、オレエートおよびリノール酸のように、1～2の2重結合があり、16～18炭素の炭素鎖を有することが好ましい。好ましいジグリセリドはジオレイン、ジリノール酸、またはジオレインおよびジリノール酸の混合物である。もっとも好ましいジグリセリドはジオレインである。好ましいモノグリセリドはモノオレイン、モノリノール酸、またはモノオレインおよびモノリノール酸の混合物である。もっとも好ましいモノグリセリドはモノオレインである。

30

【0045】

本発明のすべてのグリセリドは公知であり、慣用の方法により製造できる。ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物は適切な相対比で個々のジグリセリドおよびモノグリセリドを混合することにより、もしくはトリグリセリドの加水分解により、またはトリグリセリド、もしくはジグリセリドとグリセロールとのエステル交換反応により製造することができる。

40

【0046】

使用する場合、モノグリセリドが存在しない場合の組成物中のジグリセリド、または組成物中のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物は、組成物の総重量に対する重量比で、一般に約10%～約90%まで、好ましくは約40%～約70%まで、そしてより好ましくは約50%～約60%までである。ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を組

50

成物中で使用する場合、ジグリセリド対モノグリセリドの重量比（ジグリセリド：モノグリセリド）は好ましくは約9：1～約6：4までである。

【0047】

経口投与に使用のための本発明の組成物はさらにP-糖蛋白質阻害剤を含んでもよい。P-糖蛋白質阻害剤を使用すると、バクリタキセルはよりたやすく小腸の粘膜を通過し、したがって全身循環によりたやすく吸収される。

【0048】

したがって好ましい態様において、本発明の組成物は以下のものを含む：

- a) バクリタキセルまたはその類似体；
- b) 薬剤的に受容できる界面活性剤；
- c) 薬剤的に受容できる溶媒；
- d) 置換されたセルロースポリマー；および
- e) P-糖蛋白質阻害剤。

【0049】

別の好ましい態様において、上記のP-糖蛋白質阻害剤を含む組成物はさらにジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含んでもよい。

本発明の組成物中で有用なP-糖蛋白質阻害剤は、米国特許第5,968,972号および6,028,054号に記載されるものである。P-糖蛋白質阻害剤として使用できる化合物およびP-糖蛋白質を十分に阻害するために必要とされるそのような化合物の量は米国特許第6,028,054号に記載の方法および手順により確認することができる。米国特許第5,968,972号および6,028,054号の開示全体は参照として本明細書に援用する。本発明の組成物中で有用な好ましいP-糖蛋白質阻害剤の例としては、アルギネート、キシタン、グランコム、CPK-1605、シクロスポリンA、ペラバミル、タモキシフェン、キニジン、バルスポダール (valsopodar)、SDZPSC833、GF120918 (GG918, GW0918)、ケトコマゾール、プソラレンス (Psoralens)、スクロスター-15、R101933、OC144-093、エリスロマイシン、アジスロマイシン、RS-33295-198、MS-209、XR9576、フェノチアジンが挙げられる。P-糖蛋白質阻害剤は本発明のバクリタキセル組成物中に約0.1～約20mg/kg体重までの量で組み込まれる。組成物に必要とされるP-糖蛋白質阻害剤の具体的な量は、使用する具体的なP-糖蛋白質阻害剤および治療される患者の体重のような因子に依存する。

【0050】

本発明の組成物は、たとえば、溶媒にバクリタキセルを溶解し、その後界面活性剤、置換されたセルロースポリマー、および場合によりジグリセリドまたはジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を添加することにより、慣用の方法で製造することができる。得られた溶液は、公知の製造技術により、たとえば軟弾性ゼラチンカプセル剤、または硬ゼラチンカプセル剤のような所望する剤形に製剤することができる。別の態様では、セルロースポリマーは充填溶液中に懸濁されず、そのかわりHPMCカプセルのようにセルロースポリマーはカプセルシェル中に含まれる。

【0051】

本発明の組成物は当技術分野で公知の多数の代わりとなる送達系の一つで製造することができる。たとえば、組成物を軟もしくは硬ゼラチンカプセル、または他の経口用剤形に充填してもよい。任意の適切なカプセル化材料、たとえばゼラチンまたはHPMCを使用することができる。上記のように、HPMCは胃腸液に組成物を暴露する場合、沈殿および/または結晶化阻害剤として作用可能なため、カプセル壁に使用するための都合のよい材料である。ポリマーが(a)分散されるか、または任意の他のカプセル壁成分(複数の成分)と一緒に混合される、(b)ただ一つのカプセル壁成分である、または(c)カプセル壁の外側または内側のコーティング剤として存在する場合、HPMCのような置換されたセルロースポリマー成分は本明細書に記載のように“カプセル壁に存在”するか、または“カプセル壁成分”である。

【0052】

現在好ましい態様では、上記の置換されたセルロースポリマー、好ましくはHPMCは、壁重量の約5%~100%まで、そして好ましくは約15%~もっとも好ましくは100%までの総量においてカプセル壁に存在する。1以上のそのようなセルロースポリマーに加え、適切なカプセル壁はゼラチン、デンプン、カラゲナン、アルギン酸ナトリウム、可塑剤、通化カリウム、着色剤などのような当該技術分野で有用な任意の付加的な部分を含んでもよい。

【0053】

結晶化阻害剤セルロースポリマーがカプセル壁としてか、またはカプセル壁の成分として存在する場合、その中に含まれる溶液または溶液/懸濁液はさらに、しかし任意に、同じポリマーのそれ以上の量または異なる置換されたセルロースポリマーを含んでもよい。

10

【0054】

濃縮された溶液または溶液/懸濁液は平板法、真空法、または回転ダイ(die)法を含む当該技術分野で公知のいずれかの方法によりカプセル化することができる。たとえば、Ansel et al., (1995)のPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp. 176-182を参照されたい。回転ダイ法によって、頭上のタンクから流れるゼラチンのような液体カプセル化材料は回転ダイ装置により2つの連続したリボンに形成され、1対の回転ダイにより接合される。同時に、計量された充填材料は同時にリボン間に注入され、ダイはリボン内にポケットを形成する。これらの充填材料を含むカプセル化材料のポケットは次に圧力および熱により密封され、カプセルが装置から散布される。

20

【0055】

軟ゼラチンカプセルは中でも、円形、卵形、楕円形、および管形を含む、異なる形に製造することができる。さらに、2つの異なるリボン色を使用することにより、ツートンカラーのカプセルを作製することができる。

【0056】

HPMCを含むカプセルは当該技術分野で公知であり、例えば非限定的な例として以下に記載の特許および公開公報に開示された方法によって製造し、密封し、および/または被覆してもよく、かかる特許および公開公報のそれぞれは個々に参照として本明細書に援用する。

30

【0057】

Bodenmann et al., の米国特許第4,250,997号。

Yamamoto et al., の米国特許第5,264,223号。

Yamamoto et al., の米国特許第5,756,123号。

国際特許公開公報第WO96/05812号。

国際特許公開公報第WO97/35537号。

国際特許公開公報第WO00/18377号。

国際特許公開公報第WO00/27367号。

国際特許公開公報第WO00/28976号。

国際特許公開公報第WO01/03676号。

ヨーロッパ特許出願第0211079号。

ヨーロッパ特許出願第0919228号。

ヨーロッパ特許出願第1029539号。

40

【0058】

適切なHPMC含有カプセルの非限定的実例としては、BioProgress(XGel(登録商標))、Capsugel、およびShionogi Qual.licaps(登録商標)が挙げられる。

【0059】

50

別の態様では、直接摂取可能な、投与に適した希釈物を提供するために希釈することを必要とする本発明の組成物が提供される。この態様では、治療の有効量の本発明の組成物は約 1 ml ~ 約 20 ml までの不活性な液体に添加される。好ましくは、本発明の組成物は約 2 ml ~ 約 15 ml までの、そしてより好ましくは約 5 ml ~ 約 10 ml までの不活性な液体に添加される。本明細書で使用する“不活性な液体”という用語は薬剤的に受容可能で、好ましくは風味のよい液体キャリアを表す。そのようなキャリアは一般に水性である。例としては、水、フルーツジュース、炭酸飲料などが挙げられる。

【0060】

実施例

以下の実施例 1 は本発明の組成物を製造するために使用できる手順の例である。実施例 2 ~ 4 は本発明の新規組成物の具体的な態様をより具体的に詳述するために提供される。しかし、実施例 1 ~ 4 は説明のためだけに提供され、具体的な成分およびそれらの開示された量に関して、または組成物を製造するための具体的な手順段階に関して重要でない変更や改変を行ってもよいことが認められる。実際は、任意のそのような変化が最終組成物を具体的に変化および/または再製剤させなければ、そのような変化は以下の請求項で説明するように、本発明の意図および範囲から逸脱しないと考えられると理解すべきである。

【0061】

以下の実施例 5 および 6 は比較の目的だけに提供される。実施例 5 の組成物は、それが置換されたセルロースポリマー (HPMC) を全く含まないこと以外は、実施例 2 の組成物に実質的に類似する。実施例 5 の組成物と実施例 2 のそれを比較する比較溶解試験が行われ、その結果は図 1 にグラフで表される。

【0062】

実施例 6 の組成物は、それが置換されたセルロースポリマー (HPMC) を全く含まないこと以外は、実質的に実施例 3 の組成物に類似する。比較薬物動力学的研究が行われ、ここでは実施例 6 の組成物およびタキソールの薬物动力学が本発明の別の好ましい組成物である実施例 3 の組成物と比較され、そしてその結果は図 2 にグラフで示される。

【実施例 1】

【0063】

本発明の組成物を製造するための手順

薬物はバイアルに入れ、溶媒または溶媒の混合物 (たとえば適切な比の PEG 400 およびエタノール) の適切な量をバイアルに添加する。次にバイアルに蓋をする。バイアルは約 50 ~ 60 °C の水浴に入れ、薬物材料のすべてが完全に溶解するまで穏やかに振とうする。バイアルを室温に戻した後、適切な量の界面活性剤 (たとえば Cremophor EL) を添加し、続いてモノ- およびジ- グリセリド脂肪酸を適宜添加する。その後バイアルに蓋をして、約 50 ~ 60 °C の水浴に入れる。バイアルを穏やかに振とうし、透明で均一な溶液を得る。この溶液は HPMC カプセルに充填し、経口投与まで室温で保存することができる。あるいは、置換されたセルロースポリマー (たとえば HPMC) を適切に振とう (agitation) (すなわち、攪拌 (stirring)、振とう (shaking)) しながら、溶液に添加してもよい。次に得られた組成物は軟ゼラチンカプセルまたは硬ゼラチンカプセルのいずれかに充填し、経口投与まで室温で保存することがで

【実施例 2】

【0064】

【表 1】

成分	量 (mg/g)
バクリタキセル	57.2
無水エタノール	152.1
PEG-400	152.1
Cremophor EL	400
グルセリルジオレエート	190
HPMC-E5	47.6
合計	1000

10

【実施例3】

【0065】

【表2】

成分	量 (mg/g)
バクリタキセル	57
無水エタノール	151.5
PEG-400	151.5
Cremophor EL	400
グルセリルジオレエート	190
HPMC-E5	50
合計	1000

20

【実施例4】

【0066】

【表3】

成分	量 (mg/g)
バクリタキセル	60
無水エタノール	150
PEG-400	150
Cremophor EL	400
グルセリルジオレエート	160
HPMC-E5	50
シクロスポリンA	30
合計	1000

30

40

【実施例5】

【0067】

【表4】

50

成分	量 (mg/g)
バクリタキセル	65
無水エタノール	160
PEG-400	160
Cremophor EL	415
グルセリルジオレエート	200
合計	1000

10

【実施例6】

【0068】

【表5】

成分	量 (mg/g)
バクリタキセル	62.5
無水エタノール	156.25
PEG-400	156.25
Cremophor EL	417
グルセリルジオレエート	208
合計	1000

20

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】人工胃腸液 (SGF, 0.01N HCl, pH2) において、組成物溶解中 (溶解因子 = 50X) のHPMCを含む60mg/g バクリタキセル組成物およびHPMCを含まない上記組成物のバクリタキセル濃度を示すグラフであり、曲線1および2は4.76% HPMCを含む実施例2の組成物のバクリタキセル濃度を示し、曲線3および4はHPMCをまったく含まないこと以外は実質的に実施例2に類似した実施例5の組成物のバクリタキセル濃度を示す。製剤中にHPMCを添加すると、驚くべきことにSGH媒質中のバクリタキセル濃度をより高め、過飽和バクリタキセル溶液を生じる。

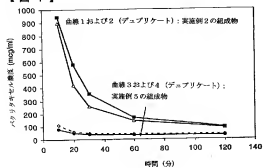
【図2】ラットの群から8時間にわたり採取した血漿試料中のバクリタキセル濃度を示すグラフである。1群 (A) では、HPMCを含む実施例3の組成物が経口投与された。第2群 (B) では、市販のタキソール (登録商標) 製剤が経口投与された。第3群 (C) では、主にHPMCをまったく含まないこと以外は、実質的に実施例3に類似したバクリタキセル組成物 (実施例6) が経口投与された。各群のそれぞれのラットに投与されたバクリタキセルの総量は10mg/kgであった。図2では、HPMCを含む実施例3の組成物は、HPMCを含まない類似組成物 (実施例6) の製剤の低いC_{max} (約13ng/ml) に比べ、約300ng/mlの高いC_{max}で速やかな吸収を示す。実施例3の組成物ではC_{max}の約20倍の増大が観察され、そしてこれはHPMCの存在に起因する。市販のタキソール (登録商標) は経口投与された場合、わずかに約26ng/ml (図2のB群) のC_{max}を示し、これは本発明の組成物で得られたものの約1/10である。

30

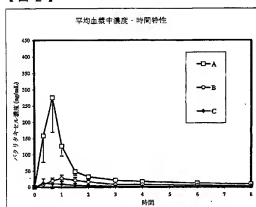
40

50

【図 1】



【図 2】



WO 02/064132

PCT/US2000/07

CHEMOTHERAPEUTIC MICROEMULSION COMPOSITIONS OF PACLITAXEL
WITH IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates generally to formulations of chemotherapeutic agents and more specifically to formulations of paclitaxel and analogs thereof for oral administration.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Paclitaxel is a clinically effective chemotherapeutic agent approved for the treatment of various cancers. However, because paclitaxel has very low water solubility (~10 µg/ml) which, due to a lack in suitable chemical functionality for salt formation, cannot be increased by pH adjustment, formulation of paclitaxel has proven difficult. As a result, most of the formulation work known in the art has been based on the use of co-solvents, surfactants and excipients (i.e., cyclodextrins) for intravenous (IV) formulations. Further, the oral bioavailability of paclitaxel has also been reported to be very low and as a result there is no oral formulation of paclitaxel on the market.

One of the commercially available intravenous (IV) paclitaxel formulations is marketed under the trade name of Taxol® by Bristol-Myers/Squibb. Taxol® contains 6 mg/ml of paclitaxel, 527 mg/ml of a surfactant, (Cremophor EL, a polyethoxylated castor oil), and 49.7% (v/v) of absolute ethanol. This formulation requires a 5 to 20 fold dilution with either 5% dextrose or 0.9% NaCl solution which is then delivered by an intravenous infusion into the patient. Because of the low drug content in the Taxol formulation, a large volume of the formulation is administered to the patient in order to provide the required therapeutic doses (~135 ~170 mg/m²). It is also worth noting that the amount of Cremophor EL necessary to deliver the required dose of paclitaxel in the Taxol formulation is considerably high (8 mg Cremophor EL per mg paclitaxel) and this vehicle has caused serious, life-threatening anaphylactoid reactions in animals and humans even without paclitaxel. In addition, it has also been noted that the Cremophor/ethanol formulation of paclitaxel precipitates upon dilution with infusion fluid and that fibrous precipitates are formed in some compositions

WO 02/064132

PCT/US02/06407

when stored for extended periods of time. Additional information regarding disadvantages of paclitaxel compositions containing high concentrations of Cremophor may be found in U.S. Pat. No. 5,524,102 to Agharkar et al.

- 5 To alleviate the severe side-effects of the paclitaxel/Cremophor formulations, patients are often required to receive premedication and/or prolonged paclitaxel infusion duration time of up to 24 hours. These measures, however, carry significant disadvantages. For example, the long infusion duration is inconvenient for patients, and is expensive due to the need to monitor the patients for the entire 6 to 24-hour infusion duration, and the patient's prolonged stay in a hospital or treatment clinic. Similarly, premedication increases patient discomfort and increases the expense and duration of treatment. Moreover, such measures normally would not completely eliminate the side effects.
- 10

- U.S. Patent No. 5,641,893 to Canetta et al. discloses a method of administering paclitaxel dosages of about 135 mg/m² via infusions of less than 6 hours duration. This method requires pre-treatment of the patients with steroids, antihistamines, and H₂-receptor antagonists sufficient to prevent fatal anaphylactic-like reactions.
- 15

- U.S. Pat. Nos. 6,136,846 and 6,319,943 disclose an oral formulation of paclitaxel which comprises paclitaxel, a solvent, and a pharmaceutically-acceptable, water-miscible solubilizer forming micelles, the solubilizer being selected from the group consisting of solubilizers having the general structure: R1 COOR2, R1 CONR2, and R1 COR2, wherein R1 is a hydrophobic C3 - C30 alkane, alkene or alkyne and R2 is a hydrophilic moiety and wherein the solubilizer is selected such that it does not have a pKa less than about 6. The concentration of paclitaxel in the composition disclosed in U.S. Pat. Nos. 6,136,846 and 6,319,943 is 5-20 mg/g.
- 20
- 25

- U.S. Patent No. 5,668,090 to Reisman et al. discloses a liposomal encapsulated paclitaxel or an anti-neoplastic derivative thereof that is used to effect a therapeutically enhanced method of treating cancer, and may be used advantageously in combination with hyperthermia. The
- 30

WO 02/064132

PCT/US02/06407

liposomes confer enhanced stability and solubility characteristics to paclitaxel or derivatives thereof.

U.S. Patent No. 5,424,073 to Rahman et. al. discloses a liposomal encapsulated paclitaxel or an anti-neoplastic derivative thereof which comprises a liposome forming material, cardiolipin, paclitaxel and a pharmaceutically acceptable carrier. The liposome forming material is phosphatidyl choline, cholesterol, and the like and the liposomes formed thereby may have a positive, negative or neutral charge. The liposomes confer enhanced stability and solubility to paclitaxel or derivatives thereof.

10

U.S. Patent No. 6,029,955 to Rejzka et. al. discloses a liposome-encapsulated paclitaxel composition that consists of a high paclitaxel concentration with high stability and hence a high therapeutic effect. The invention involves the development of specific forms of paclitaxel encapsulation and the use of these, optionally in combination with other substances, in the treatment of various types of tumor. The liposome consists of a lipid, an amphiphilic material, a polymer and a carrier liquid. The liposome-encapsulated paclitaxel is characterized in that it is prepared by high-pressure homogenization or by aerosol formulation.

U.S. Patent No. 5,415,869 to Straubinger et. al. discloses a pharmaceutical composition for use in treatment of cancer patients comprised of at least one taxane and a mixture of one or more negatively charged phospholipids and one or more zwitterion (i.e. neutral) phospholipids. This mixture comprises the taxane in what is believed to be a liposome. The mixture contains a ratio of negatively charged phospholipids to zwitterion phospholipids of 1.9 to 7:3. The paclitaxel is present in an amount of 1.5-8.0 mole percent taxane. The composition is in the form of particles having a size of 0.025 to 10 microns with substantially no taxane crystals. One of the negatively charged phospholipids is diphenophenyl dioleate, i.e. cretholipen.

U.S. Patent No. 5,683,715 to Bopal et. al. discloses liposomal taxane formulations where the liposomal lipid is a phosphatidylcholine; these formulations are useful for treating animals afflicted with cancers.

WO 02/064132

PCT/US02/06407

U.S. Patent No. 5,728,697 to Bissey discloses pharmaceutical compositions having therapeutic synergy comprising paclitaxel or taxotere or analogues thereof combined with at least one other therapeutically useful substance for treating neoplastic diseases. The other therapeutic substance is selected from the group consisting of an alkylating agent, epidophylloptoxin, an anti-metabolite or a vinca alkaloid.

U.S. Patent No. 6,096,331 to Desai et al. discloses and claims compositions and methods that are useful for the in-vivo delivery of taxane, wherein the taxane is formulated with a polymeric biocompatible material such as human serum albumin. The compositions are substantially cryoprotect-free and a variety of neoplastic tumors are treatable thereby.

U.S. Patent No. 5,908,835 to Bissey discloses anti-cancer compositions comprising paclitaxel, taxotere or their derivatives in combination with an antineoplastic antibiotic, the combination having a synergistic pharmacological activity greater than the expected additive effect of its individual components.

U.S. Patent Nos. 5,665,382 and 5,498,421 to Gjertstaff disclose and claim pharmaceutical compositions in which an active agent is encapsulated within a polymer shell whose cross-sectional dimension is no greater than 10 μ . The shell consists of a biocompatible material such as proteins, lipids, polysaccharides and polynucleic acids all of which possess sulfhydryl groups that are cross-linked to form the shell. The pharmaceutical agent is any one of a number of generically disclosed groups excluding anti-cancer compounds.

U.S. Patent Nos. 5,916,996 and 5,439,686 to Desai et al. disclose pharmaceutical compositions comprising emulsions of polyester-encapsulated pharmaceutical agents including protein encapsulated paclitaxel. The polymer is a protein, polysaccharide, polypeptide or polynucleic acid cross-linked by disulfide bonds. The emulsion is any one of a wide variety of organic solvents.

WO 02/064132

PCT/US02/06407

Accordingly, there exists a clear need for oral compositions of paclitaxel that are easy to prepare, contain a high concentration of paclitaxel but a low surfactant level, cause fewer side effects, have improved stability and have high oral bioavailability.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions containing paclitaxel and analogs thereof which possess high oral bioavailability.

- 10 Another object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions containing paclitaxel and analogs thereof which generate a supersaturated solution of the drug state in vivo whereby the oral bioavailability of paclitaxel is further enhanced.

- 15 A further object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition containing a high drug load of paclitaxel for convenient administration.

Another object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions which exhibit adequate physical and chemical stability as self-emulsifying formulations.

- 20 Still another object of the present invention is to provide pharmaceutical compositions containing paclitaxel which should cause fewer side effects in patients receiving the formulations.

- 25 Still another object of the present invention is to provide pharmaceutical formulations for paclitaxel which contain less polyethoxylated castor oil

These and other objects of the present invention have been accomplished in the present invention. Accordingly, the present invention provides pharmaceutical compositions of paclitaxel in a form of self-emulsifying liquid composition comprising:

- 30 a) paclitaxel or an analog thereof,
b) a pharmaceutically acceptable solvent,
c) a pharmaceutically acceptable surfactant, and

WO 02/64132

PCT/US02/0607

d) a substituted cellulose polymer.

The compositions are self-emulsifying, capable of generating a supersaturated emulsion or a supersaturated microemulsion upon their exposure to an aqueous medium such as water or gastrointestinal fluid. The emulsion or a microemulsion permits rapid and efficient

- absorption of the pacitaxel resulting in enhanced bioavailability of pacitaxel. The compositions of the present invention are primarily for oral administration. In a particular embodiment, the compositions further comprise a diglyceride or a mixture of diglyceride and monoglyceride. The amount of pacitaxel in the compositions can be up to about 100 mg/g.
- The high pacitaxel load in the compositions permits a reduced volume of the composition to be administered to the patients. The preferred solvents of the present invention include: polyethylene glycol (PEG series), propylene glycol, ethanol, or a mixture thereof. The preferred surfactants include polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40®), polyoxyl 35 castor oil (Cremophor EL®), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysorbates), poloxamers (Pluronic®), and vitamins E-TPGS 1000, with the more preferred surfactant being Cremophor EL®. The ratio of pacitaxel to the surfactant such as Cremophor in the composition of the present invention is generally less than 1:50, that means that for each part of pacitaxel less than twenty parts of the surfactant is required in the composition. The reduced amount of the surfactant in the composition as compared with that in the Taxol® formulation would significantly and desirably reduce the side effects caused by the Cremophor.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- Figure 1 is a graph depicting pacitaxel concentrations in simulated gastric fluid (SGF, 0.01 N HCl, pH 2) from 60 mg/g pacitaxel compositions with and without HPAMC during dissolution of the composition (dilution factor = 50X), in which curves 1 and 2 depict pacitaxel concentrations from the composition of Example 2 that contains 4.76% HPAMC and curves 3 and 4 depict pacitaxel concentrations from the composition of Example 3 that is substantially similar to Example 2 except that it contained no HPAMC. The addition of HPAMC in the formulation leads to surprisingly higher pacitaxel concentrations in the SGF medium, generating a supersaturated pacitaxel solution.

WO 02/64132

PCT/US02/0607

Figure 2 is a graph depicting the levels of paclitaxel in plasma samples taken over a period of 8 hours from groups of rats. In one group (A), the composition of Example 3 which contains HPMC was administered orally. In a second group (B), the commercial formulation Taxol® was administered orally. In a third group (C), a paclitaxel composition (Example 6) substantially similar to that of Example 3 with the major exception that it contained no HPMC was administered orally. The total dose of paclitaxel administered to each rat in each group was 10 mg/kg. In Figure 2, the composition of Example 3 which contains HPMC shows rapid absorption with a high C_{max} of about 300 ng/ml as compared to a low C_{max} (around 13 ng/ml) with a formulation of similar composition without HPMC (Example 6). Approximately a 20-fold enhancement in the C_{max} is observed from the composition of Example 3 and this is attributed to the presence of HPMC. The commercial product, Taxol® (BMS), shows a C_{max} only around 26 ng/ml (Group B in Figure 2) when it is dosed orally, and this is approximately 10-fold lower than that obtained with the compositions of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Novel pharmaceutical compositions according to the present invention comprise:

- a) paclitaxel or an analog thereof,
 - b) a pharmaceutically acceptable solvent,
 - c) a pharmaceutically acceptable surfactant, and
 - d) a substituted cellulosic polymer.
- The compositions of the present invention are self-emulsifying liquid formulations. The term "self-emulsifying liquid formulations" used herein refers to concentrated liquid compositions capable of generating emulsions or microemulsions upon mixing with sufficient aqueous media such as water, infusion fluid, simulated gastric fluid, or actual gastrointestinal fluid. The term "simulated gastric fluid" used herein refers to an aqueous solution of about 0.01 M hydrochloric acid with about 0.15 M sodium chloride, having a pH of about 2. The size of the emulsion or microemulsion droplets generated by the compositions of the present invention are generally below 500 nm and preferably below 150 nm.

WO 02/64132

PCT/US02/60497

The pacitizel compositions of the present invention can contain pacitizel generally in an amount up to about 100 mg/gm, preferably from about 10 to about 80 mg/gm, more preferably from about 30 to 70 mg/gm, and even more preferably from about 40 mg/gm to about 65 mg/gm.

The pharmaceutically acceptable solvents suitable for the present invention include: polyethylene glycol (PEG series such as PEG 300, 400, 600, etc), propylene glycol, ethanol, glycerol, triacetin, glycolauril, propylene carbonate, dimethyl acetamide, dimethyl isocetamide, N-methyl pyrrolidinone, or a mixture thereof. The preferred solvents of the present invention include polyethylene glycol (PEG series), propylene glycol, ethanol, or a mixture thereof. The total amount of the solvent present in the composition is generally from about 100 to about 700 mg/g and preferably from about 250 to about 400 mg/g.

The pharmaceutically acceptable surfactants suitable for the present invention are non-ionic surfactants including polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (sold under the trade name Cremophor RH400), polyoxyl 35 ester oil (sold under the trade name Cremophor EL®), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysoabates), poloxamers (Pluronic), vitamin E-TPGS 1000 (VE-TPGS 1000), polyoxyethylene alkyl ether, Solulol HS 15, Tagat TO, Peglicol 6-oleate, polyoxyethylene stearates, or saturated polyglycerol glycerides, all of which are commercially available. The preferred surfactants include polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH400), polyoxyl 35 hydrogenated castor oil (Cremophor EL®), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysoabates), poloxamers (Pluronic), and vitamin E-TPGS 1000. The total amount of the surfactant present in the composition is generally from about 100 to about 700 mg/g, and preferably from about 300 to about 500 mg/g.

The weight ratio of pacitizel to the surfactant, such as polyoxyethylene castor oil, in the compositions of the present invention is preferably between 1:5 to 1:20, and more preferably between 1:5 to 1:10 by weight. The content of polyoxyethylene castor oil relative to the content of pacitizel in the composition is considerably lower in the compositions of the present invention than that in the Tracel® formulation.

WO 02/064132

PCT/US02/06407

The term "substituted cellulosic polymer" used herein refers to a cellulosic polymer having at least a portion of substitutable hydroxyl groups substituted with methoxyl and/or hydroxypropyl groups. We have discovered that such cellulosic polymers can substantially inhibit the precipitation and/or crystallization of paclitaxel or analogs thereof when the composition is exposed to an aqueous medium, such as simulated gastric fluid (SGF). The substituted cellulosic polymer as defined above functions, and is sometimes referred to herein, as a "crystallization inhibitor." Accordingly, the compositions of the present invention comprise at least one substituted cellulosic polymer. Preferably, the substituted cellulosic polymer is substantially water soluble. Examples of the preferred substituted cellulosic polymers soluble in the present invention include hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), methylcellulose, hydroxyethylcellulose, maltodextrin, and povidones. More preferably, the substituted cellulosic polymer is HPMC, HPC, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, and povidones. Even more preferably, the substituted cellulosic polymer is HPMC.

Suitable HPMCs that are relatively hydrophilic in nature are illustratively available under the brand names Methocel™ (Dow Chemical Co.) and Metolose™ (Shin-Etsu Chemical Co.).

HPMC, useful in the present invention preferably has a viscosity of about 1 to about 100,000 cps when the concentration is about 2% (w/v) in water. The low viscosity HPMC polymer is preferred. HPMC polymers that show a viscosity of 3 to 500 cps in water with 2% concentration is most preferred.

HPMC polymers vary in the degree of substitution of available hydroxyl groups on the cellulosic backbone by methoxyl groups and by hydroxypropyl groups. With increasing hydroxypropyl substitution, the resulting HPMC becomes more hydrophilic in nature. The HPMC polymers preferably have about 15% to about 35%, more preferably about 19% to about 30%, and most preferably about 19% to about 24%, methoxyl substitution, and having about 3% to about 15%, more preferably about 4% to about 12%, and most preferably about 7% to about 12%, hydroxypropyl substitution.

Examples of the more preferred HPMC include HPMC types 2206 and 2910 which have a

WO 02/064132

PCT/US02/06407

nominal viscosity of about 1 to 100,000 cps when the polymer concentration is 2% in water.
 An especially preferred HPMC type is 2910 denoting about 28% to 30% methoxyl
 substitution and about 7% to about 12% hydroxypropyl substitution, and with a nominal
 viscosity of about 2 to 4000 cps when the HPMC concentration is 2% in water (w/w).

5

The cellulosic polymer can be suspended or dissolved in the liquid formulation of the
 invention, or alternatively, the substituted cellulosic polymer may be present as a component
 of the wall of the capsule wherein a liquid formulation of the invention is encapsulated. In
 one embodiment, substantially no HPMC or other substituted cellulosic polymer is present in
 the liquid but the capsule wall comprises HPMC. The capsule wall preferably comprises
 predominantly of HPMC.

10

The substituted cellulosic polymer is present in an amount sufficient to substantially either
 retard or inhibit drug precipitation and/or crystallization upon dilution of the composition in
 an aqueous medium. An amount sufficient to "substantially inhibit drug precipitation and/or
 crystallization" herein means an amount sufficient to prevent, slow, inhibit or delay
 precipitation of drug from solution and/or to prevent, or inhibit or retard, or delay formation
 of crystalline drug particles from dissolved drug. The specific amount required of the
 substituted cellulosic polymer type depends on factors such as the particular polymer type
 being used and the particular concentration in the composition. For practical purposes, the
 amount of the substituted cellulosic polymer needed to inhibit drug crystallization and/or
 precipitation can be determined according to Test I described below, which can also be used
 to determine whether a particular polymer type or a mixture of polymers is useful as a
 crystallization inhibitor in a particular composition of the invention.

15

Test I.

20

- A. A volume of a test composition, either in unencapsulated or encapsulated form,
 having a polymer component is placed in a volume of simulated gastric fluid (SGF)
 to form a mixture having a fixed ratio of about 1 g to about 2 g of the composition
 per 100 ml of SGF.
- B. The mixture is maintained at a constant temperature of about 37°C and is stirred
 using type II paddles (USP 24) at a rate of 75 rpm for a period of 4 hours.
- C. At one or more time-points after at least about 15 minutes of stirring but before

25

WO 02/064132

PCT/US02/06407

about 4 hours of stirring, an aliquot of the mixture is drawn and filtered, for example through a non-sterile AcrodiscTM syringe filter with a 0.8 µm VersaporeTM membrane.

D. The filtrate is collected in a vessel.

5 E. The drug concentration in the filtrate is measured using high performance liquid chromatography (HPLC).

F. The test is repeated identically with a comparative formulation that is substantially similar to the test formulation except that it lacks the polymer component. Where the polymer component in the test formulation is present as a component in the solvent liquid, it is replaced in the comparative formulation by polyethylene glycol. Where the polymer component in the test formulation is present as a component of a capsule wall, it is replaced in the comparative formulation with gelatin.

10 G. If the drug concentration in the filtrate resulting from the test formulation is greater than that in the filtrate resulting from the comparative formulation without polymer, the polymer component present in the test formulation is deemed to substantially inhibit precipitation and/or crystallization of the drug in simulated gastric fluid.

A crystallization inhibitor such as HPMC, when present in the formulation, is generally present in a total amount of about 1% to about 20%, preferably about 1% to about 15%, and most preferably about 1% to about 10%, by weight of the formulation. Typically, the higher the drug concentration in the composition, the more of the cellulosic polymer will be required to provide a crystallization-inhibiting effect. In general, the cellulosic polymer and drug are present in a ratio of about 50:1 to about 0.1:1, preferably about 10:1 to about 0.1:1 and more preferably about 5:1 to about 0.5:1, by weight.

25 The use of HPMC as a crystallization inhibitor as provided herein advantageously and substantially improves the bioavailability of pectinase and permits a reduction in the amount of the surfactant which is known to cause undesirable side effects when administered orally in large amounts.

30 A typical composition of the present invention comprises:

a) pectinase or an analog thereof at an amount of up to 100 mg/g;

WO 02/64132

PCT/US02/00497

- h) a pharmaceutically acceptable solvent in an amount of from about 100 to about 700 mg/g;
 - e) a pharmaceutically acceptable surfactant in an amount of from about 100 to about 700 mg/g; and
 - 5 d) a substituted cellulose polymer in an amount of from about 10 to about 300 mg/g.
- In a preferred embodiment, the composition of the present invention comprises:
- a) polylactol or an analog thereof at an amount of up to 100 mg/g;
 - b) a pharmaceutically acceptable solvent selected from the group consisting of
 - 10 polyethylene glycol (PEG series), propylene glycol, ethanol, or a mixture thereof;
 - c) a pharmaceutically acceptable surfactant selected from the group consisting of polyoxy 40 hydrogenated castor oil, polyoxy 35 castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, poloxamers, and Vitamin E-TPGS 1000; and
 - d) a substituted cellulosic polymer selected from the group consisting of HPMC, HPC,
 - 15 methylcellulose, hydroxyethylcellulose, and povidones.

The pharmaceutical compositions according to the present invention may further comprise a diglyceride or a mixture of diglyceride and monoglyceride. The diglycerides and monoglycerides suitable in the present invention are those that contain fatty acids of a carbon chain having 8 to 22 carbons with 0 to 3 double bonds. Examples of suitable fatty acids for the diglycerides and monoglycerides include caprylic acid, capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, and docosahexaenoic acid. It is preferred that the fatty acids that are contained in the diglycerides and monoglycerides suitable for the present invention have a carbon chain of 16 to 18 carbons

20 with 1-2 double bonds, such as oleic acid and linoleic acid. The preferred diglyceride is diolein, dilinoleate, or a mixture of diolein and dilinoleate. The most preferred diglyceride is diolein. The preferred monoglyceride is monoolein, monolinoleate, or a mixture of monoolein and monolinoleate. The most preferred monoglyceride is monoolein.

- 30 All of the glycerides of the present invention are known and can be prepared by conventional methods. The mixture of diglyceride and monoglyceride may be prepared by mixing individual diglyceride and monoglyceride in appropriate relative proportion or by partial hydrolysis of triglyceride, or by transesterification reaction of triglycerides, or diglycerides

WO 02/064132

PCT/US02/06407

with glycerol.

If employed, the diglyceride in the absence of monoglyceride in the composition, or the mixture of the diglyceride and monoglyceride present in the composition is generally from about 10% to about 90%, preferably from about 40% to about 70%, and more preferably from about 50% to about 60%, by weight relative to the total weight of the composition. When a mixture of diglyceride and mono-glyceride is used in the composition, the ratio of diglyceride to monoglyceride (diglyceride : monoglyceride) by weight is preferably from about 9:1 to about 6:4.

The compositions of the present invention for use by oral administration may further comprise a P-glycoprotein inhibitor. Through the use of P-glycoprotein inhibitors, the paclitaxel more readily transverse the mucosal cells of the small intestine and is therefore more readily absorbed into the systemic circulation.

Thus, in a preferred embodiment, the compositions of the present invention comprises:

- a) paclitaxel or an analog thereof;
- b) a pharmaceutically acceptable surfactant;
- c) a pharmaceutically acceptable solvent;
- d) a substituted cellulose polymer; and
- e) a P-glycoprotein inhibitor.

In another preferred embodiment, the composition containing a P-glycoprotein inhibitor as defined above further comprises a diglyceride or a mixture of diglyceride and monoglyceride.

The P-glycoprotein inhibitors useful in the compositions of the present invention are those that are described in U.S. Pat. Nos. 5,968,972 and 5,028,054. The compounds that may be used as P-glycoprotein inhibitors and the amounts of such compounds that are required to sufficiently inhibit P-glycoprotein can be identified by the method and process described in U.S. Pat. No. 6,028,054. The full disclosure of U.S. Pat. Nos. 5,968,972 and 6,028,054 is incorporated herein by reference. Examples of the preferred P-glycoprotein inhibitors useful in the compositions of the present invention include alginate, xanthan, gelatin, gum, CMC, 160S, cyclosporin A, verapamil, nifedipine, quinidine, valproic acid, SLG PSC 433, GF122918

WO 02/064132

PCT/US2000/07

(GG218, GW0918), ketocconazole, Povidone, isosorbide 15, R101933, OC144-093, Erythromycin, acithromycin, RS-33295-198, MS-209, XR5976, phenothiazine. The P-glycoprotein inhibitor is incorporated in the pachtaxel compositions of the present invention in an amount of from about 0.1 to about 20 mg/kg body weight. The specific amount of the P-glycoprotein inhibitor required in the composition depends on factors such as the particular P-glycoprotein inhibitor used and the weight of the patients being treated.

The compositions of the present invention may be prepared in a conventional manner, for example, by dissolving pachtaxel in the solvent, then adding the surfactant, the substituted cellulose polymer, and optionally the diglyceride or the mixture of diglyceride and monoglyceride. The resulting solution can then be formulated into the desired dosage form such as, for example, soft elastic gelatin capsules or hard gelatin capsules by known manufacturing technology. In an alternate embodiment, the cellulose polymer is not suspended in fill solution, but, instead, the cellulose polymer is in the capsule shell as in an HPMC capsule.

The compositions of the present invention can be prepared in any one of a number of alternate delivery systems known in the art. For example, the composition may be filled into a soft or hard gelatin capsule, or other oral dosage forms. Any suitable encapsulation material, for example, gelatin or HPMC, can be used. As indicated hereinabove, HPMC can be an advantageous material for use in the capsule wall because it can act as a precipitation and/or crystallization inhibitor upon exposure of the composition to the gastrointestinal fluid. A substituted cellulose polymer component such as HPMC is "present in the capsule wall" or is a "capsule wall component" as described herein if the polymer is (a) dispersed or mixed together with any other capsule wall component(s), (b) the only capsule wall component, or (c) present as a coating on the outside or inside of the capsule wall.

In a presently preferred embodiment, a substituted cellulose polymer as described hereinabove, preferably HPMC, is present in the capsule wall in a total amount of about 5% to 100%, and preferably about 15% to most preferably to 100%, by weight of the wall. In addition to one or more such cellulose polymers, the suitable capsule wall can comprise any additional component useful in the art such as gelatin, starch, croscarmellose, sodium alginate, plasticizers, potassium chloride, coloring agents, etc.

WO 02/064132

PCT/US02/06497

Where a crystallization-inhibiting cellulose polymer is present as the capsule wall or as a component of the capsule wall, the solution or solution/suspension contained therein can additionally, but optionally, comprise a further amount of the same polymer or a different substituted cellulose polymer.

Concentrated solutions or solution/suspensions can be encapsulated by any method known in the art including the plate process, vacuum process, or the rotary die process. See, for example, Arnesen *et al.* (1995) in Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp. 176-182. By the rotary die process, liquid encapsulation material, for example gelatin, flowing from an overhead tank is formed into two continuous ribbons by a rotary die machine and brought together by twin rotating dies. Simultaneously, metered fill material is injected between ribbons at the same moment and the dies form pockets within the ribbons. These pockets of fill-containing encapsulation material are then sealed by pressure and heat, and the capsules are dispensed from the machine.

Soft gelatin capsules can be manufactured in different shapes including round, oval, oblong, and tube-shape, among others. Additionally, by using two different ribbon colors, two-color capsules can be produced.

Capsules that comprise HPMC are known in the art and can be prepared, sealed and/or coated, by way of non-limiting illustration, according to processes disclosed in the patents and publications listed below, each of which is individually incorporated herein by reference.

- United States Patent No. 4,230,997 to Bodenmann *et al.*
- United States Patent No. 5,264,223 to Yamamoto *et al.*
- United States Patent No. 5,756,123 to Yamamoto *et al.*
- International Patent Publication No. WO 96/03812.
- International Patent Publication No. WO 97/55377.
- International Patent Publication No. WO 00/18377.
- International Patent Publication No. WO 00/27367.
- International Patent Publication No. WO 00/28976.
- International Patent Publication No. WO 01/03676.

WO 02/064132

PCT/US02/06407

European Patent Application No. 0 211 079

European Patent Application No. 0 919 228

European Patent Application No. 1 009 539

- 2 Non-limiting illustrative examples of suitable HPMC comprising capsules include capsules manufactured and distributed by BioProgress (XChel™), Capsugel, and Shionogi Qualicaps™.

In another embodiment, compositions of the invention are provided that are required to be diluted to provide a dilution suitable for direct, unadulterated administration. In this

- 10 embodiment, the compositions of the present invention are added, in a therapeutically effective dosage amount, to about 1 ml to about 20 ml of an inert liquid. Preferably compositions of the present invention are added to about 2 ml to about 15 ml, and more preferably to about 5 ml to about 10 ml, of inert liquid. The term "inert liquid" as used herein refers to pharmaceutically acceptable, preferably palatable liquid carriers. Such carriers are
- 15 typically aqueous. Examples include water, fruit juices, carbonated beverages, etc.

EXAMPLES

- 20 Example 1 below is an example of the procedures that can be used to prepare the compositions of the present invention. Examples 2 - 4 are provided to more specifically detail particular embodiments of the novel compositions of the present invention. Examples 1 - 4 are provided for illustrative purposes only however, and it is recognized that minor changes and alterations can be made with respect to the particular ingredients and their
- 25 disclosed amounts, or with respect to a particular step of the procedure for preparing the composition. It is to be understood that to the extent any such changes do not in fact materially alter and/or re-formulate the final composition, such changes are to be considered as falling within the spirit and scope of the invention as recited by the claims that follow.
- 30 The compositions of Examples 5 and 6 below are provided for comparative purposes only. The composition of Example 5 is substantially similar to the composition of Example 2 except that it contains no substituted cellulose polymer (HPMC). A comparative dissolution

WO 02/064132

PCT/US02/06407

testing comparing the composition of Example 5 with that of Example 2, was conducted and the result of which is graphically depicted in Fig. 1.

The compositions of Examples 5 is substantially similar to the composition of Example 3

except that it contains substituted cellulose polymer (HPMC). A comparative pharmacokinetics study was conducted in which the pharmacokinetics of the compositions of Example 6 and Taveel were compared with the composition of Example 3, another preferred composition of the present invention, and the result of which is graphically depicted in Fig. 2.

Example 1

Procedure for Preparing the Compositions of the Present Invention

Drug is placed in a vial and the appropriate amount of solvent or a mixture of solvents (such as PEG 400 and ethanol with an appropriate ratio) is added into the vial. The vial is then capped. The vial is put into a water bath of about 50-60 °C and shaken gently until all of the drug material is completely dissolved. After the vial is cooled to room temperature, an appropriate amount of surfactant (such as Cremophor EL) is added and followed by the mixture of mono- and di- glycerides of fatty acids, if any. The vial is then capped and placed into the water bath of about 50-60 °C. The vial is shaken gently to obtain a clear, uniform solution. This solution can be filled into HPMC capsules and stored at room temperature before oral dosing. Alternatively, the substituted polymer powders (such as HPMC) can be added into the solution with adequate agitation (i.e., stirring, shaking) to obtain a uniform polymer suspension. The resulting composition can then be filled into either soft gelatin or hard gelatin capsules and stored at room temperature before oral dosing.

Example 2

Component	Amount (mg/g)
Paclitaxel	57.2

WO 02/04132

PCT/US02/007

	Absolute ethanol	152.1
	PEG-400	152.1
	Cremophor EL	400
	Glyceryl dioleate	190
5	HPMC ES	47.6
	Total	1000

Example 3

10

Component	Amount (mg/g)
Paclitaxel	57
15 Absolute ethanol	151.5
PEG-400	151.5
Cremophor EL	400
Glyceryl dioleate	190
HPMC-ES	50
20 Total	1000

Example 4

25

Component	Amount (mg/g)
Paclitaxel	60
25 Absolute ethanol	150
PEG-400	150
Cremophor EL	400
30 Glyceryl dioleate	160

WO 02/04132

PCT/US02/007

HPMC-E5	50
Cyclosporn A	30
Total	1000

5

Example 5

Component	Weight (mg/g)
-----------	---------------

10	Paclitaxel	65
	Absolute ethanol	160
	PEG-400	160
	Cremaphor EL	415
	Glycerol diolate	200
15	Total	1000

Example 6

Component	Amount (mg/g)
-----------	---------------

20	Paclitaxel	62.5
	Absolute ethanol	156.25
	PEG 400	156.25
25	Cremaphor EL	417
	Glycerol diolate	208
	Total	1000

WO 02/64132

PCT/US02/0607

CLAIM

What is claimed is:

- 5 1. A composition for administering paclitaxel comprising:
 - a) paclitaxel or an analog thereof;
 - b) a pharmaceutically acceptable surfactant;
 - c) a pharmaceutically acceptable solvent; and
 - d) a substituted cellulosic polymer.
- 10 2. The composition of claim 1 which is self-emulsifying.
3. The composition of claim 1 which is for oral administration.
4. The composition of claim 2 wherein said surfactant is selected from the group

consisting of polyoxyyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyyl 35 hydrogenated castor oil,
 polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, poloxamers, VE-TPGS 1000, polyoxyethylene
 15 alkyl ethers, Solutol HS-15, Tergitol TD, Peglicol 6-oleate, polyoxyethylene sterates, and
 saccharated polyglycolized glycerides.
- 5 The composition of claim 4 wherein said surfactant is selected from the group

consisting of polyoxyyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyyl 35 hydrogenated castor oil,
 20 polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, poloxamers, and VE-TPGS 1000.
6. The composition of claim 5 wherein said surfactant is a polyoxyyl 40 hydrogenated
 castor oil or a polyoxyyl 35 hydrogenated castor oil.
- 25 7. The composition of claim 2 wherein the weight ratio of paclitaxel to the surfactant
 (paclitaxel:surfactant) is from about 1:3 to about 1:20.
8. The composition of claim 7 wherein the weight ratio of paclitaxel to the surfactant
 (paclitaxel:surfactant) is from about 1:5 to about 1:10.
- 30 9. The composition of claim 2 wherein said solvent is selected from the group consisting
 of polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, glycerol, triacetin, glycofurol, propylene

WO 02/64132

PCT/US02/0407

- carbonates, dimethyl acetamides, dimethyl isocrotonate, N-methyl pyrrolidones, and mixtures thereof.
10. The composition of chain 9 wherein said solvent is selected from the group consisting of polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, and a mixture thereof.
14. The composition of chain 10 wherein said solvent is a mixture of ethanol and a polyethylene glycol consisting of polyethylene glycol 400.
12. The composition of chain 2 wherein the acid substituted cellulose polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxyethylcellulose, methylcellulose, sodiumcarboxymethylcellulose, and povidones.
13. The composition of chain 12 wherein the acid substituted cellulose polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, and methylcellulose.
13. The composition of chain 13 wherein said substituted cellulose polymer is hydroxypropyl methylcellulose.
15. The composition of chain 2 wherein said substituted cellulose polymer and pectin are present in a ratio of about 50:1 to about 0.1:1 by weight.
16. The composition of chain 15 wherein said substituted cellulose polymer and pectin are present in a ratio of about 10:1 to about 0.1:1 by weight.
17. The composition of chain 16 wherein said substituted cellulose polymer and pectin are present in a ratio of about 5:1 to about 0.5:1 by weight.
18. The composition of chain 2 wherein said substituted cellulose polymer is substantially water-soluble.
19. The composition of chain 14 wherein the hydroxypropyl methylcellulose has about 15% to about 35% methoxyl substitution and about 5% to about 15% hydroxypropyl substitution.
20. The composition of chain 19 wherein the hydroxypropyl methylcellulose has about 19% to about 24% methoxyl substitution and about 7% to about 12% hydroxypropyl substitution.
21. The composition of chain 3 which is contained in a water-soluble capsule.
22. The composition of chain 21 wherein the substituted cellulose polymer is present in the capsule wall.
23. The composition of chain 22 wherein the substituted cellulose polymer constitutes from about 5% to 100% by weight of the capsule wall.

WO 02/64132

PCT/US02/007

24. The composition of claim 23 wherein the substituted cellulose polymer constitutes from about 5% to 100% by weight of the capotic wall.
25. The composition of claim 2 which further comprises a diglyceride.
26. The composition of claim 25 wherein the diglyceride contains fatty acids of a carbon chain having 8 to 22 carbons with 0 to 3 double bonds.
27. The composition of claim 26 wherein the diglyceride contains fatty acids of a carbon chain having 16 to 18 carbons with 1-2 double bonds.
28. The composition of claim 25 wherein the diglyceride is selected from the group consisting of diolein, diinosate, and a mixture thereof.
29. The composition of claim 25 which further comprises a monoglyceride.
30. The composition of claim 29 wherein the monoglyceride contains fatty acids of a carbon chain having 8 to 22 carbons with 0 to 3 double bonds.
31. The composition of claim 29 wherein the monoglyceride contains fatty acids of a carbon chain having 16 to 18 carbons with 1-2 double bonds.
32. The composition of claim 29 wherein the monoglyceride is selected from the group consisting of monoolein, monolinoleate, and a mixture thereof.
33. The composition of claim 29 wherein the ratio of diglyceride to monoglyceride (diglyceride:monoglyceride) by weight is from about 9:1 to about 6:4.
34. The composition of claim 2 wherein the palmitate is present in an amount of up to about 100 mg/gm.
35. The composition of claim 34 wherein the palmitate is present in an amount of from about 10 to about 80 mg/gm.
36. The composition of claim 35 wherein the palmitate is present in an amount of from about 30 to 70 mg/gm.
37. The composition of claim 36 wherein the palmitate is present in an amount of from about 40 mg/gm to about 65 mg/gm.
38. The composition of claim 1 wherein said surfactant is present in an amount from about 100 to about 700 mg/g.
39. The composition of claim 2 wherein said solvent is present in an amount from about 100 to about 700 mg/g.
40. The composition of claim 3 further comprising a P-glycoprotein inhibitor.

WO 02/064132

PCT/US02/06407

41. The composition of claim 40 wherein said P-glycoprotein inhibitor is selected from the group consisting of oligates, surfactants, gelatin gum, CRE-1005, cyclosporin A, verapamil, tamoxifen, quinidine, valproate, SLX PSC 833, GF120918 (GG918, GW0918), letocmanazole, Posaconazole, sacrofen-15, R101933, OC144-093, Erythromycin, azithromycin, RS-13295-198, MS-209, XR9576, and phenothiazine.
42. The composition of claim 41 wherein said P-glycoprotein inhibitor is cyclosporin A.
43. The composition of claim 42 wherein said cyclosporin A in the composition is in an amount of from about 0.1 to about 20 mg/kg patient body weight.
44. The composition of claim 1 wherein the surfactant is selected from the group consisting of polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyl 35 hydrogenated castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polystyrenes, vitamin E-TPGS 1000, polyoxyethylene alkyl ethers, Solulol HS-15, Tagit TO, Pajlitol 6 oleate, polyoxyethylene stearates, and saturated polyglycerol ether glycerides; and wherein the substituted cellulose polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxyethylcellulose, methylcellulose, maltodextrin, and povidones.
45. The composition of claim 44 wherein the surfactant is selected from the group consisting of a polyoxyl 40 hydrogenated castor oil and a polyoxyl 35 hydrogenated castor oil, wherein the solvent is selected from the group consisting of polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, and a mixture thereof; and wherein the substituted cellulose polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethylcellulose, and methylcellulose.
46. The composition of claim 45 wherein the surfactant is a polyoxyl 35 hydrogenated castor oil, wherein the solvent is a mixture of polyethylene glycol ethanol, and wherein the substituted cellulose polymer is hydroxypropyl methylcellulose.
47. The composition of claim 45 further comprising a diglyceride.
48. The composition of claim 47 wherein the diglyceride is glyceryl dioleate.
49. A method of treating a patient suffering from cancer and in need of treatment comprising administration to said patient a composition comprising:
- a chemotherapeutically effective amount of paclitaxel,
 - a pharmaceutically acceptable surfactant,
 - a pharmaceutically acceptable solvent, and
 - a substituted cellulose polymer.

WO 02/064132

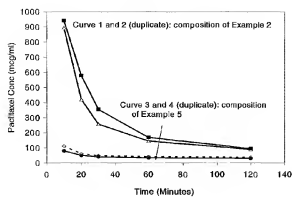
PCT/US02/06407

50. The method of claim 49 wherein the amount of said psaltaxel in the composition is from about 10 to about 80 mg/g.
51. The method of claim 50 wherein the amount of said psaltaxel in the composition is from about 30 to about 70 mg/g.
52. The method of claim 51 wherein the amount of said psaltaxel in the composition is from about 40 to about 65 mg/g.
53. The method of claim 49 wherein said composition further comprises a diglyceride.
54. The method of claim 53 wherein said composition further comprises a monoglyceride.
55. The method of claim 54 wherein the ratio of the diglyceride to monoglyceride, by weight, in the composition is from about 9:1 to about 6:4.
56. The method of claim 53 wherein the composition is administered orally.
57. The method of claim 56 wherein the composition further comprises a P-glycoprotein inhibitor.
58. The method of claim 58 wherein said P-glycoprotein inhibitor is selected from the group consisting of cyclosporin A, verapamil, tamoxifen, quinidine, phenothiazine, and mixtures thereof, or related P-glycoprotein inhibitors.
59. The method of claim 57 wherein the amount of said P-glycoprotein inhibitor in the composition is from about 0.1 to about 20 mg/kg patient body weight.
60. The composition of claim 14 wherein the hydroxypropyl methylcellulose has a viscosity range of about 1 to 1 about 100,000 cps.
61. The composition of claim 60 wherein the hydroxypropyl methylcellulose has a viscosity range of about 1 to about 4,000 cps.
62. The composition of claim 14 wherein the hydroxypropyl methylcellulose is type 2208 or 2910.
63. The composition of claim 21 wherein the substituted cellulosic polymer is present in the fill liquid composition.
64. The composition of claim 1 which generates a supersaturated state upon dilution with water.

WO 02/64132

PCT/US02/0407

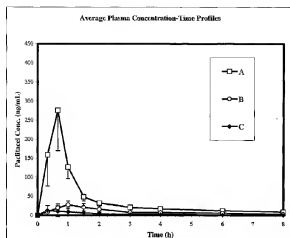
Fig. 1



WO 02/64132

PCT/US02/0607

Fig. 2



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		No. of Application No. PCT/US 02/00497	
1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/735 A61K9/07 A61K9/48 A61K47/44 A61K47/38 AGIP 35/00			
According to International Patent Classification (IPC) or the both subject classification and IPC			
2. FIELD OF SEARCH IPC 7 A61K			
Document classed under this IPC classed according to the subject that each document is related to the field searched			
Documents have been searched for titles, abstracts and search terms of data base and, where practical, search terms used EPO-Internal, MPE Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH			
3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*		Criterion - Class No.	
X	CH 688 504 A (MOIZEN SA) 31 October 1997 (1997-10-31) page 9, line 49 -page 10, line 57 -----	1, 3-5, 7-10, 12-15, 18, 44, 45	
X	EISEMAN, J.L. ET AL: "Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of paclitaxel in ccrf8 mice" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, vol. 34, no. 6, 1994, pages 465-471, XP001085493 -----	1, 44	
Y	WO 00 33862 A (PHARMASOLUTIONS INC) 15 June 2000 (2000-06-15) page 11, line 11-15; claim 28; example 10 -----	1-5	
4. Further documents are listed in the continuation of this report			
5. Further documents are listed in the continuation of this report *A* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *B* prior document not published as such but known to the inventor *C* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *D* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *E* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *F* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *G* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *H* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *I* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *J* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *K* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *L* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *M* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *N* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *O* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *P* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *Q* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *R* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *S* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *T* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *U* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *V* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *W* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *X* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *Y* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *Z* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention		6. Prior family documents are listed in this report *A* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *B* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *C* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *D* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *E* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *F* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *G* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *H* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *I* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *J* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *K* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *L* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *M* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *N* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *O* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *P* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *Q* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *R* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *S* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *T* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *U* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *V* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *W* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *X* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *Y* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention *Z* documents relating to the prior art of the invention are not considered to be prior art of the invention	
Date of the prior art of the invention of the invention 31 October 2002		Date of filing of the international patent report 03.10.02	
Name and mailing address of the ISA International Patent Office P.O. Box 1000 1211 Zurich, Switzerland Tel. (41) 76 31 35 11 Fax. (41) 76 31 35 12		Authorized officer Venturini, F	

PCT/US 02/00497 (PCT/US 02/00497)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor's name PCT/US 02/00497
C: Class of invention; A: Class of invention; D: Class of invention; E: Class of invention; F: Class of invention; G: Class of invention; H: Class of invention; I: Class of invention; J: Class of invention; K: Class of invention; L: Class of invention; M: Class of invention; N: Class of invention; O: Class of invention; P: Class of invention; Q: Class of invention; R: Class of invention; S: Class of invention; T: Class of invention; U: Class of invention; V: Class of invention; W: Class of invention; X: Class of invention; Y: Class of invention; Z: Class of invention		
Category	Class	Class
Y	US 6 136 846 A (GORE ASHOK Y ET AL) 24 October 2000 (2000-10-24) column 8, line 37-47	1,22,23
Y	US 59 45918 A (MAPRO BIOTHERAPEUTICS INC) 15 September 1999 (1999-09-16) page 35, line 27 -page 36, line 12	1,22,23
Y	US 60 72027 A (ACUSPHARME INC) 7 December 2000 (2000-12-07) page 25, line 28 -page 27, line 29	1-6
A	US 62 43765 A (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC (CHEN HONGMING (US)) 4 June 2002 (2002-06-04) page 40 -page 47; tables 1,2	1-11
A	SHARPA O ET AL: "NOVEL TAXOL(R) FORMULATION: POLYVINYLPIRROLIDONE NANOPARTICLE-ENCAPSULATED TAXOL(R) FOR ORAL DELIVERY IN CANCER THERAPY" ONCOLOGY RESEARCH, PERGAMON PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 8, no. 7/8, 1996, pages 281-286, JPO00103656 ISSN: 0965-0407 page 252, left-hand column, line 46 right-hand column, line 29; figure 1	1
Y	US 58 83811 A (BAKER NORTON PHARMA) 3 December 1998 (1998-12-03) page 22, line 1-15; claims	40-43
X	US 58 83827 A (BAKER NORTON PHARMA) 30 December 1998 (1998-12-30) page 8, line 6 -page 9, line 1	40-43
Y	US 6 057 359 A (EUSTICE CARL) 2 May 2000 (2000-05-02) column 13, line 40 -column 15, line 31; claims	40-43
X		1,3-5, 7-10, 12-15, 18, 20-24, 44,45, 61,62
	---	-/-

Any PCT/US 02/00497 is not a patent document.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor's name
		Applicant's name
		IPC Class. No.
C. International publications considered to be relevant		
Category	Number of documents, with abstracts where appropriate, of the relevant passages	Abstracts in documents
Y	SLATER, L. ET AL: "Comparison of cyclosporin A, verapamil, PSC-833 and Crenaphor EL as enhancing agents of VP-16 in murine lymphoid leukemias" LEUCOEMIA RESEARCH, vol. 19, no. 8, - 1995 pages 543-548, XP002218026 the whole document, particularly page 545, left-hand column, line 31-right-hand column, line 2 page 547, left-hand column, line 9-24; figures 4,6	40-43
A	WO 00 78247 A (BAKER BORTH PHARMA) 29 December 2000 (2000-12-29) the whole document	1-11, 25-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International Application No. PC1/US 02/00497
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not yet established a report of confidence in accordance with Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims not: Although claims 49-56 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/> Claims not: Because they relate to parts of the International Application that do not comply with the procedural requirements to such an extent that no meaningful search of them can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims not: Because they are dependent claims, not are and drafted in accordance with the relevant provisions of Rule 6.4(d).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority has multiple inventions in this International Application, as follows:	
see additional sheet	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all dependent claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all examinable claims could be examined without effecting, or without as far as the Authority did and/or in payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the examinable additional claims have been timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the priority invention(s) in the claims, it is covered by national law.	
Remarks on Prior Art	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

International Application No. PCT/JP03/00497

FURTHER INFORMATION CONTAINED FROM PCT/JP03/00497

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-39, 44-56, 60-64

composition comprising

- a. paclitaxel or an analog thereof
- b. a pharmaceutically acceptable surfactant
- c. a pharmaceutically acceptable solvent
- d. a substituted cellulose polymer

2. Claims: 40-43, 57-59

composition for oral administration comprising

- a. paclitaxel or an analog thereof
- b. a pharmaceutically acceptable surfactant
- c. a pharmaceutically acceptable solvent
- d. a substituted cellulose polymer
- e. a P-glycoprotein inhibitor

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In not Application No.
PCT/US 02/00497

Patent document and/or search report		Publication date	Patent family member	Publication date
CH 688504	A	31-10-1997	CH 688504 A5	31-10-1997
MO 0033852	A	15-06-2000	AU 2588500 A	26-06-2000
			BR 9916003 A	22-01-2002
			CN 1338942 T	06-03-2002
			EP 1195110 A1	26-09-2001
			JP 2002531515 T	24-09-2002
			PL 348193 A1	06-09-2002
			WO 0033852 A1	15-06-2000
			US 6436430 B1	20-08-2002
US 6136816	A	24-10-2000	AU 7491200 A	08-05-2001
			EP 1225872 A1	31-07-2002
			MO 0136319 A1	03-09-2001
			US 6319943 B1	20-11-2001
			US 2002103254 A1	01-08-2002
WO 9945918	A	16-03-1999	AU 2360299 A	27-09-1999
			BR 9904856 A	18-07-2000
			CR 125852 T	07-06-2000
			EP 0971562 A1	09-02-2000
			JP 200136088 T	04-12-2001
			MO 9945918 A1	16-09-1999
			US 2001029384 A1	11-10-2001
			ZA 9901885 A	10-09-1999
WO 0072827	A	07-12-2000	US 6395300 B1	28-05-2002
			AU 5440300 A	18-12-2000
			BR 0019948 A	30-04-2002
			CN 1365274 T	21-08-2002
			EP 1180320 A2	20-02-2002
			NO 2001575 A	28-01-2002
			US 6077327 A2	07-12-2000
			US 2002142550 A1	03-10-2002
			US 2002041896 A1	11-04-2002
WO 0243765	A	06-06-2002	AU 9928202 A	11-06-2002
			WO 0243765 A2	06-06-2002
WO 9853811	A	03-12-1998	AU 7130098 A	30-12-1998
			BR 9809594 A	03-10-2000
			CN 1291275 T	26-07-2000
			CZ 9903244 A3	17-10-2001
			EP 0994106 A1	26-04-2000
			JP 2000560627 T	08-01-2002
			NO 995812 A	25-01-2000
			PL 337064 A1	31-07-2000
			WO 9853811 A1	03-12-1998
			US 6395770 B1	28-05-2002
			ZA 9804308 A	23-09-1999
WO 9858927	A	30-12-1998	MO 9858927 A1	30-12-1998
			AT 219363 T	15-07-2002
			AU 3571097 A	04-01-1999
			BR 9714774 A	25-07-2000
			DE 69713526 G1	25-07-2002
			EP 1001769 A1	24-09-2000
			HU 0005251 A2	28-06-2001

Data sheet 11 (page 1 of 1)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

referred to as an patent family member

no. of applications No.
- P1/US 02/00697

Patent document class in national report	Publication date	Publication date	Publication date	
WO 9858927	A	JP 2002056682 T NO 996311 A NZ 501868 A SK 182599 A3	19-02-2002 17-02-2000 01-03-2002 11-07-2000	
US 6057359	A	C2-05-2000	JP 9813259 A1 EP 0868422 A1	02-04-1998 07-10-1998
WO 0078247	A	28-12-2000	WO 0078247 A1 AU 6695599 A BR 9914403 A CZ 20004588 A3 EP 1221908 A1 NO 20016198 A	28-12-2000 09-01-2001 09-07-2002 17-07-2002 17-07-2002 05-02-2002

File Published pursuant to article 33(2) PCT

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

F I

デマコード (参考)

A 6 1 K 31/5415	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 38/00	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 47/16	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/38	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 37/02

(81) 指定国 A R (H G M K E L S M Y M Z S Q S L S Z T Z U G Z M Z V Y , B A (A M A Z B Y K G K Z M Q R U T J T M) , B F A T , B E C H O Y D E D K E S F , F R G B G R I E I T L U M G N , P T S E T R , O Y B F B J C F C G Q , O M G A G N G Q G Y M L M R N E S N T Q T G , A E A G A L A M A T A U A Z B A B B B G B R B Y B Z C A C H C N C Q C R C U C Z D E D K D M D Z E G E E S F , G B G Q G E G H G M H R H U I Q I L I N I S J P K E K G K P K R K Z L C L K L R L S L T L U L V M A M Q M G M K M N M Y M K M Z N Q N Z O M P H P L P T R Q R U S Q S E S G S I S L S L T M T N T R T T T Z U A U G U S U Z V N Y U Z A Z M Z W

(74) 代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74) 代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72) 発明者 ガオ, ビン

アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 2 4 , ポーティジ, クラウン・ポイント・サークル 7 1 9 1

(72) 発明者 モロソウィッチ, ウォルター

アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 0 9 , カラズー, チッカディー 5 3 3 0

F ターム (参考) 4C076 A465 A466 A495 BB01 CC27 CC87 CC88 CC46 CC62 CC59
 CC60 EE16 EE23 EE30 EE31 EE32 FF27 FF32 FF34 FF43
 FF63 FF68
 4CC84 AA02 AA03 AA19 BA44 DA27 MA02 MA05 MA37 MA62 MA02
 NA03 NA06 NA10 NA11 NA13 ZE26 ZC75
 4CC86 AA01 AA02 BA02 BC89 CB17 MA02 MA03 MA05 MA37 MA62
 NA02 NA03 NA05 NA06 NA10 NA11 NA13 ZE26 ZC75
 4C206 AA01 AA02 FA23 HA13 MA02 MA03 MA05 MA16 MA67 MA72
 NA02 NA03 NA05 NA06 NA10 NA11 NA13 ZE26 ZC75